

УДК: 618.14-002.3

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ УРОВНЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА КРОВИ У ПАЦИЕНТОК С ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МАТКИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ

© Б. В. Аракелян, Н. А. Кохрейдзе

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. Авторы считают, что у пациенток с гнойно-воспалительными заболеваниями матки и ее придатков, осложненных распространенным перитонитом, при значениях уровня прокальцитонина крови до 1,13 нг/мл можно говорить об абдоминальном сепсисе без органной недостаточности, при уровне 1,13–4,5 нг/мл следует предполагать развитие органной недостаточности по 1–2 системам, то есть у пациенток данной категории с высокой степенью вероятности имеется тяжелый абдоминальный сепсис с полиорганной недостаточностью лабораторного уровня – расстройства функционирования органов при сохранении основных показателей гомеостаза. Если уровень прокальцитонина крови превышает 4,5 нг/мл, то это свидетельствует о тяжелом абдоминальном сепсисе с прогрессированием полиорганной недостаточности в полиорганный несостоительность. Снижение уровня прокальцитонина в послеоперационном периоде отражает уменьшение воспалительного ответа организма, а достоверный рост уровня прокальцитонина (и/или отсутствие снижение уровня) с третьих суток свидетельствует о прогрессировании заболевания, что позволяет предложить метод в качестве мониторинга и оценки эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: прокальцитонин; гнойно-воспалительные заболевания матки и ее придатков; абдоминальный сепсис.

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF PROCALCITONIN BLOOD LEVEL STUDIES IN PATIENTS WITH PURULENT-INFLAMMATORY DISEASES OF THE UTERUS AND ITS APPENDAGES

© B. V. Arakelian, N. A. Kokhreidze

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. The authors believe, that patients with purulent-inflammatory diseases of the uterus and its appendages, complicated widespread peritonitis, for values of blood procalcitonin level to 1.13 ng/mL can talk about abdominal sepsis without organ failure, at the level of 1.13–4.5 ng/mL should include developing organ failure 1–2 systems, that is, in this category of patients with high probability there is heavy abdominal sepsis with multiple organ failure laboratory level – disorders of the functioning of core indicators while maintaining homeostasis. If the levels of procalcitonin exceed 4.5 ng/ml, this indicates heavy abdominal sepsis with multiple organ failure in the progression multiple organ failure in multiple organ inconsistency. Reduction of procalcitonin in the postoperative period reflects a decrease in the body's inflammatory response, and reliable increase in the level of procalcitonin (and/or the absence of reduction) from the third day indicates the progression of the disease, which allows us to offer a method in monitoring and evaluating the effectiveness of the therapy.

Key words: procalcitonin; purulent-inflammatory diseases of the uterus and its appendages; abdominal sepsis.

Тяжелые бактериальные инфекции и бактериальный сепсис остаются одной из самых актуальных проблем современной медицины. По данным мировой статистики, различные воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) отмечаются у каждой 10-й женщины репродуктивного возраста, из которых до 20% нуждаются в стационарном лечении. В частности, в России рост заболеваемости составил за последние 15 лет до 67% [3, 6]. Неу-

клонная тенденция к росту заболеваемости достаточно часто обусловлены отсроченной постановкой диагноза и соответственно несвоевременным началом лечения [1, 2]. Такие «классические» маркеры воспаления, как количество лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула, лейкоцитарный индекс интоксикации, СОЭ, имеют низкую специфичность и оперативность. Более специфичными являются интегральные шкалы оценки тяжести состояния

больных, однако в большинстве случаев они имеют групповую направленность, а кроме того, более специфичны для оценки прогноза, а не для оценки исхода — различие между прогностическим индексом и оценкой исхода хорошо заметно, когда речь идет о таком исходе, как не летальное событие [4, 10, 11]. В связи с этим проблема своевременной и достоверной диагностики стоит достаточно остро [8, 5].

Одной из новых методик в диагностике тяжелых бактериальных инфекций и бактериального сепсиса является определение в крови больных прокальцитонина (ПКТ), концентрация которого значительно повышается при тяжелых бактериальных инфекциях и, как отмечают исследователи, коррелирует со степенью тяжести течения процесса. Однако до сих пор обсуждается диагностическая и прогностическая ценность определения белков острой фазы воспаления, в том числе и ПКТ [7, 9].

Целью настоящей работы явилось изучение диагностической и прогностической ценности тестов на прокальцитонин у пациенток с гнойно-воспалительными заболеваниями матки и ее придатков, осложненных распространенным перитонитом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования явились 177 пациенток в возрасте от 16 до 52 лет (средний возраст $37,6 \pm 9,2$ лет) с гнойно-воспалительными заболеваниями матки и ее придатков (ГВЗМиП), осложненных

разлитым перитонитом (РП). В соответствии с целью и задачами настоящего исследования, больные были распределены по когортам в зависимости от выраженности синдромов системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности (ПОН):

- Когорта 1 — пациентки с незначительно выраженной системной воспалительной реакцией — SIRS один признак, SOFA 0 баллов — $n=26$, (выборка А).
- Когорта 2 — пациентки с двумя признаками SIRS, SOFA 0 баллов — $n=17$, (выборка А).
- Когорта 3 — пациентки с тремя признаками SIRS, SOFA 0–2 балла — $n=77$, (выборки А — $n=8$, Б — $n=69$).
- Когорта 4 — пациентки с двумя и более признаками SIRS, SOFA более 2 баллов — $n=57$, (выборка Б).

Концентрацию прокальцитонина плазмы крови определяли посредством PCT Analyzer Lumat LB 9507. Наличие и оценка функциональной органно-системной недостаточности осуществлялась по критериям A. Baue et al., 2000, и по шкале SOFA, поскольку последняя имеет на сегодня наиболее полноценное клиническое подтверждение информационной значимости при минимуме составляющих параметров. Клинико-лабораторная характеристика пациенток с наличием синдрома ПОН при поступлении в стационар по описанным критериям приведена в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика группы 1 выборки Б в соответствии с критериями A. Baue et al., 2000, и шкалы SOFA

Система/орган	Клинико-лабораторные критерии синдрома ПОН (по A. Baue et al., 2000)	Клинико-лабораторные показатели при поступлении ($n=177$)	Балл по шкале SOFA при поступлении	
			Выжившие $n=173$	Умершие $n=4$
Сердечно-сосудистая система	АД сист < 90 мм рт.ст. или АД ср < 70 мм рт.ст.	АД ср $64,8 \pm 14,4$ мм.рт.ст.	$4,2 \pm 2,9$	$8,9 \pm 2,2$
Мочевыделительная система	Диурез < 0,5 мл/кг/ч или повышение уровня креатинина в 2 раза выше нормы	Креатинин $0,24 \pm 0,01$ ммоль/л		
Дыхательная система	Респираторный индекс $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ или наличие билатеральных инфильтратов, или необходимость проведения ИВЛ	Необходимость проведения ИВЛ в 6 наблюдениях (1,9 %)		
Печень	Повышение уровня билирубина выше 20 мкмоль/л или повышение уровня трансаминаз в 2 раза и более от нормы	Билирубин $54,1 \pm 9,4$ мкмоль/л		
Свёртывающая система	Число тромбоцитов < 100 000 мм^3 или их снижение на 50 % от наивысшего значения в течение 3 суток	$152 \pm 84 \times 10^9$		
Метаболическая дисфункция	pH < 7,3 Дефицит оснований > 5,0 мЭкв/л Лактат плазмы в 1,5 раза выше нормы	Лактат $1,6 \pm 0,4$ ммоль/л		
ЦНС	Балл по шкале Глазго менее 15	$13,2 \pm 4,1$		

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для всех больных проведено исследования уровня прокальцитонина плазмы крови до оперативного вмешательства, на 1-е, 3-и и 5-е сутки послеоперационного периода.

Показатели уровня концентрации прокальцитонина закономерно увеличиваются с увеличением числа признаков SIRS и баллов органной недостаточности по SOFA. Так, у пациенток когорты 1 среднее значение уровня прокальцитонина плазмы крови до операции составляет $0,1 \pm 0,02$ нг/мл, у пациенток когорты 2 — $1,1 \pm 0,03$ нг/мл, в когортах 3 и 4 составляет $4,3 \pm 0,2$ и $7,7 \pm 1,0$ нг/мл соответственно (табл. 2). Различия достоверны для всех пар значений с критерием достоверности $p < 0,001$, а степень корреляции средних значений уровня прокальцитонина к числовому значению когорты — 1–2–3–4, а следовательно выраженности признаков SIRS и баллов SOFA, составляет $r = 0,99$.

Посуточные изменения концентрации прокальцитонина имеют следующие закономерности. В первые сутки послеоперационного периода уровень прокальцитонина у больных когорты 1 (SIRS один признак, SOFA 0) баллов составил

$0,1 \pm 0,04$ нг/мл, у больных когорты 2 (SIRS два признака, SOFA 0 баллов) — $1,1 \pm 0,09$ нг/мл, в когорте 3 с тремя признаками SIRS, SOFA 0–2 балла — $4,1 \pm 0,9$ нг/мл и у пациенток когорты 4 с двумя и более признаками SIRS, SOFA более 2 баллов — $6,8 \pm 1,9$ нг/мл. Здесь имеются достоверно значимые различия уровня прокальцитонина между когортами 1, 2 и 3 ($p < 0,001$). Однако среднестатистический разброс данных нивелирует в первые сутки индивидуальную диагностическую ценность между когортами 3 и 4, сохраняя при этом групповую (табл. 3).

Третий сутки послеоперационного периода характеризуются снижением уровня прокальцитонина в когорте 1 до $0,06 \pm 0,04$ нг/мл, в когорте 2 — $0,3 \pm 0,03$ нг/мл, в когортах 3 и 4 — $2,6 \pm 0,3$ нг/мл и $4,1 \pm 0,5$ нг/мл соответственно. Здесь мы имеем достоверно значимые различия во всех парах значений ($p < 0,001$), как и при предоперационном исследовании (табл. 4).

На пятые сутки послеоперационного периода прокальцитонин в плазме крови у больных когорты 1 не определяется, у пациенток когорты 2 составил $0,1 \pm 0,09$ нг/мл, в когортах 3 и 4 — $0,6 \pm 0,09$ и $1,2 \pm 0,7$ нг/мл соответственно (табл. 5).

Таблица 2

Показатели прокальцитонина в исследуемых когортах группы 1 на дооперационном этапе

Показатель	Группы больных			
	когорта 1 (n=26)	когорта 2 (n=17)	когорта 3 (n=77)	когорта 4 (n=57)
Уровень прокальцитонина до операции (нг/мл)	$0,1 \pm 0,02^*$	$1,1 \pm 0,03^*$	$4,3 \pm 0,2^*$	$7,7 \pm 1,0^*$

* — $p < 0,001$ для всех пар значений

Таблица 3

Показатели прокальцитонина в исследуемых когортах к концу первых суток послеоперационного периода

Показатель	Группы больных			
	когорта 1 (n=26)	когорта 2 (n=17)	когорта 3 (n=77)	когорта 4 (n=57)
Уровень прокальцитонина (нг/мл)	$0,1 \pm 0,04^*$	$1,1 \pm 0,09^*$	$4,1 \pm 0,9^*$	$6,8 \pm 1,9$

* — $p < 0,001$ для всех пар значений

Таблица 4

Показатели прокальцитонина в исследуемых когортах на трети сутки послеоперационного периода

Показатель	Группы больных			
	когорта 1 (n=26)	когорта 2 (n=17)	когорта 3 (n=77)	когорта 4 (n=57)
Уровень прокальцитонина (нг/мл)	$0,06 \pm 0,04^*$	$0,3 \pm 0,03^*$	$2,6 \pm 0,3^*$	$4,1 \pm 0,5^*$

* — $p < 0,001$ для всех пар значений

Таблица 5

Показатели прокальцитонина в исследуемых когортах группы 1 на пятые сутки послеоперационного периода

Показатель	Группы больных			
	когорта 1 (n=26)	когорта 2 (n=17)	когорта 3 (n=77)	когорта 4 (n=57)
Уровень прокальцитонина (нг/мл)	0	$0,1 \pm 0,09^*$	$0,6 \pm 0,09^*$	$1,2 \pm 0,7^*$

* — $p < 0,001$ для всех пар значений

Таблица 6

Концентрация прокальцитонина в соответствии с клинико-лабораторными данными группы 1

Когорты обследованных больных	Концентрация прокальцитонина (нг/мл)
1. SIRS один признак, SOFA 0 баллов	0–0,12
2. SIRS 2 признака, SOFA 0 баллов	0,12–1,13
3. SIRS 2 признака, SOFA 0–2 балла	1,13–4,5
4. SIRS ≥3 признаков, SOFA >2 баллов	>4,5

Достоверно значимых различий в когортах 1 и 2 не выявлено вследствие большого значения среднестатистического отклонения (m), однако для пациенток когорт 2, 3 и 4 различия достоверно значимы для всех пар значений ($p<0,001$).

Оценивая полученные результаты, можно сделать следующие выводы: определяемые уровни прокальцитонина плазмы на дооперационном этапе достоверно различаются у пациенток с выраженностью SIRS один признак, SOFA 0 баллов, пациенток с двумя признаками SIRS, SOFA 0 баллов, больных с тремя признаками SIRS, SOFA 0–2 балла и когорты с двумя и более признаками SIRS, SOFA более 2 баллов. То есть можно рекомендовать полученные значения прокальцитонина в комплексной диагностике тяжести состояния больных с абдоминальным сепсисом на дооперационном этапе. Уровни прокаль-

цитонина, соответствующие клинико-лабораторным данным, представлены в таблице 6.

Сравнивая динамику изменений уровня прокальцитонина плазмы больных общей группы и пациенток с осложнённым вторичным перитонитом послеоперационным периодом (3 (3,9%) наблюдения в когорте 3, 5 (8,8%) — в когорте 4), следует отметить рост уровня прокальцитонина и появление достоверно значимых различий с третьих суток послеоперационного периода (табл. 7, 8)

ВЫВОДЫ

1. Таким образом, при значениях прокальцитонина до 1,13 нг/мл можно говорить об абдоминальном сепсисе без органной недостаточности, при уровне 1,13–4,5 нг/мл можно предполагать развитие органной недостаточности по 1–2 систе-

Таблица 7

Динамика уровня прокальцитонина в исследуемых группах больных

Группы больных (n=177)	Уровень прокальцитонина (нг/мл)			
	До операции	Первые сутки	Третий сутки	Пятые сутки
Когорта 1 (n=26)	0,1±0,02	0,1±0,04	0,06±0,04	0
Когорта 2 (n=17)	1,1±0,03	1,1±0,09	0,3±0,03	0,1±0,09
Когорта 3 (n=77)	4,3±0,2	4,1±0,9	2,6±0,3*	0,6±0,09*
Когорта 4 (n=57)	7,7±1,0	6,8±1,9	4,1±0,5**	1,2±0,7**

Для пар значений когорт 3 и 4 различия достоверны, $p<0,001$

Таблица 8

Динамика уровня прокальцитонина у больных с вторичным перитонитом

	Уровень прокальцитонина (нг/мл)			
	До операции	Первые сутки	Третий сутки	Пятые сутки
Когорта 1 (n=0)	—	—	—	—
Когорта 2 (n=0)	—	—	—	—
Когорта 3 (n=3)	4,2±0,02	4,2±1,1	4,6±0,4*	6,6±0,1*
Когорта 4 (n=5)	7,9±0,09	6,9±1,3	7,1±0,4**	7,2±0,9**

Для пар значений когорт 3 и 4 различия достоверны, $p<0,001$

- мам, то есть имеется тяжёлый абдоминальный сепсис с ПОН лабораторного уровня — расстройства функционирования органов при сохранении основных показателей гомеостаза. Если уровень прокальцитонина превышает 4,5 нг/мл, то это свидетельствует о тяжёлом абдоминальном сепсисе с прогрессированием ПОН в полиорганную несостоятельность.
- Снижение уровня прокальцитонина в послеоперационном периоде отражает уменьшение воспалительного ответа организма, а достоверный рост уровня прокальцитонина (и/или отсутствие снижение уровня) с третьих суток свидетельствует о прогрессировании заболевания, что позволяет предложить метод в качестве мониторинга и оценки эффективности проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Соколовская Ю.В. Объединенные диагностические критерии сепсиса у новорожденных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005; 4 (5–6): 113–5.
- Баранов А.А. Руководство по педиатрии (том Неонатология) / под ред. А.А. Баранова. М.: Медицина. 2007.
- Боженков Ю.Г., Коцковский М.И., Плисецкий А.В., Цеханович Н.Т., Пархоменко К.К. Хирургическая тактика при распространённом перитоните в неотложной гинекологии. Акуш. и гинек. 2001; 5: 51–2.
- Гринёв М.В., Громов М.И., Комраков В.Е. Хирургический сепсис. СПб. 2001.
- Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Гнойная гинекология. М.: МЕД-прессинформ. 2006.
- Серов В.Н., Панкова Е.О. Критерии прогноза осложнений и выбора основного метода лечения у больных с гноино-воспалительными заболеваниями матки и придатков. Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». 2004; 479–80.
- Шляпников С.А., Насер Н.Р., Аджамов Б.М. Проблема антибактериальной терапии в отделении реанимации и интенсивной терапии. Инфекции в хирургии. 2010; 8 (1): 47–8.
- Mullera B., Kenneth L. Becker. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. Swiss med wkly. 2001; 131: 595–602.
- Simon L., Gauvin F., Devendra Amre K., Saint-Louis P., Lacroix J. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical Infectious Diseases. 2004: 206–17.
- Vincent J.L., de Mendonza A., Cantraine F. et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicentric, prospective study. Crit. Care Med. 1998; 26: 1793–800.
- dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicentric, prospective study. Crit. Care Med. 1998; 26: 1793–800.
- Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willats S. The SOFA (sepsis – related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med. 1996; 22: 707–10.

REFERENCES

- Antonov A.G., Baybarina E.N., Sokolovskaya Yu.V. Ob'edinennye diagnosticheskie kriterii sepsisa u novorozhdennykh [Combined diagnostic criteria of sepsis in newborns]. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2005; 4 (5–6): 113–5.
- Baranov A.A. Rukovodstvo po pediatrii (tom Neonatologiya) [Manual of Pediatrics (Neonatology)] / pod red. A.A. Baranova. M.: Meditsina. 2007.
- Bozhenkov Yu.G., Kotsovskiy M.I., Plisetskiy A.V., Tsekhanovich N.T., Parkhomenko K.K. Khirurgicheskaya taktika pri rasprostranennom peritonite v neotlozhnoy ginekologii [Surgical tactics in disseminated peritonitis in emergency gynecology]. Akush. i ginek. 2001; 5: 51–2.
- Grinev M.V., Gromov M.I., Komrakov V.E. Khirurgicheskiy sepsis [Surgical sepsis]. SPb.. 2001.
- Krasnopol'skiy V.I., Buyanova S.N., Shchukina N.A. Gnoynaya ginekologiya [Purulent gynecology]. M.: MED-pressinform. 2006.
- Serov V.N., Pankova E.O. Kriterii prognoza oslozhneniy i vybora osnovnogo metoda lecheniya u bol'nykh s gnoyno-vospalitel'nymi zabolевaniyami matki i pridatkov [Criteria for prediction of complications and selection of the preferred method of treatment in patients with purulent-inflammatory diseases of the uterus and appendages]. Materialy VI Rossiyskogo foruma "Mat' i ditya". 2004; 479–80.
- Shlyapnikov S.A., Naser N.R., Adzhamov B.M. Problema antibakterial'noy terapii v otделenii reanimatsii i intensivnoy terapii [The problem of antibiotic therapy in the intensive care unit and intensive care]. Infektsii v khirurgii. 2010; 8 (1): 47–8.
- Mullera B., Kenneth L. Becker. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. Swiss med wkly. 2001; 131: 595–602.
- Simon L., Gauvin F., Devendra Amre K., Saint-Louis P., Lacroix J. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical Infectious Diseases. 2004: 206–17.
- Vincent J.L., de Mendonza A., Cantraine F. et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicentric, prospective study. Crit. Care Med. 1998; 26: 1793–800.

11. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willatts S. The SOFA (sepsis – related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996; 22: 707–10.

◆ Информация об авторах

Аракелян Бузанд Вазгенович – д-р мед. наук, профессор.
Кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии
ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государствен-
ный педиатрический медицинский университет» Минздрава
России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: byuzand@mail.ru.

Arakelian Biuzand Vazgenovich – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor.
Department of Children Gynecology and Female Reproductol-
ogy, Faculty of Postgraduate Education. Saint Petersburg State
Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg,
194100, Russia. E-mail: byuzand@mail.ru.

Кохрейдзе Надежда Анатольевна – канд. мед. наук, доцент.
Кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии
ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государствен-
ный педиатрический медицинский университет» Минздрава
России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: kokhreidze@mail.ru.

Kokhreidze Nadezda Anatolyevna – MD, PhD, Associate Professor.
Department of Children Gynecology and Female Reproductol-
ogy, Faculty of Postgraduate Education. Saint Petersburg State
Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg,
194100, Russia. E-mail: kokhreidze@mail.ru.